Endométriose

Prises en charge de l'infertilité dans le cadre d'une endométriose

RÉSUMÉ : L'endométriose est une maladie fréquente pouvant entraîner une infertilité. Dans ce cas, il est nécessaire de réaliser un bilan complet d'infertilité, dont les résultats (réserve ovarienne, état tubaire, bilan masculin) conditionnent la prise en charge, en tenant également compte de la symptomatologie douloureuse, du phénotype d'endométriose et des souhaits de la patiente.
La fécondation *in vitro* (FIV), avec ou sans injection intracytoplasmique de sperme (ICSI), est la technique d'assistance médicale à la procréation (AMP) le plus souvent proposée. Il y a peu de place pour les inséminations intra-utérines (IIU).
Une prise en charge chirurgicale se justifie en cas de fortes douleurs ou encore d'hydrosalpinx.
Une préservation de la fertilité peut être discutée pour les patientes présentant des endométriomes, et ce d'autant plus qu'ils sont bilatéraux, volumineux ou récidivants. La stimulation ovarienne avec vitrification ovocytaire est alors la technique de choix.

S. ESKENAZI[1], M. BOURDON[1,2], C. MAIGNIEN[1], P. SANTULLI[1,2], C. CHAPRON[1,2]
[1] Service de Gynécologie-obstétrique II et Médecine de la Reproduction, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Centre Hospitalo-Universitaire Cochin, PARIS.
[2] Unité "Développement, Reproduction et Cancer", Institut Cochin, Inserm U1016, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, PARIS.

Généralités

On distingue la définition histologique de l'endométriose de l'endométriose-maladie. Sur le plan histologique, l'endométriose correspond à la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. On parle d'endométriose-maladie lorsqu'il existe des symptômes liés à l'endométriose [1].

La prévalence des lésions histologiques d'endométriose est difficile à estimer en population générale car, en l'absence de symptôme, celles-ci ne sont pas recherchées. Concernant l'endométriose douloureuse, les prévalences rapportées varient de 2 à 74 % chez les patientes présentant des algies pelviennes chroniques [2]. Chez les femmes infertiles explorées chirurgicalement, une endométriose est retrouvée dans 30 % des cas, et dans 50 % s'il existe des dysménorrhées modérées à sévères associées [3].

On distingue 3 phénotypes principaux d'endométriose :

– l'endométriose superficielle correspond à la présence d'implants adhérant à la surface du péritoine ;
– l'endométriome est une lésion kystique de l'ovaire à paroi épaissie et à contenu hématique ;
– l'endométriose profonde, arbitrairement définie par une pénétration de la lésion d'au moins 5 mm sous le péritoine, ou encore par l'envahissement de la musculeuse d'un ou plusieurs organes (le plus souvent abdomino-pelviens).

Dans de rares cas, l'endométriose peut également atteindre des organes extra-abdominaux comme la plèvre ou le diaphragme. Il faut noter qu'il n'y a pas de lien entre l'étendue des lésions anatomiques et le retentissement clinique, notamment le retentissement sur la fertilité. Cependant, en cas de douleurs, il existe un lien entre la localisation des lésions et la symptomatologie douloureuse. Le diagnostic de l'endométriose repose sur un bon interrogatoire et la réalisation d'un bilan d'imagerie de qualité. L'échographie

pelvienne ou l'IRM pelvienne, réalisées et interprétées par des spécialistes, sont les examens de référence.

L'adénomyose correspond à une infiltration du tissu endométrial au sein du myomètre. Il s'agit là aussi d'une définition histologique et les symptômes sont inconstants. L'adénomyose peut entraîner des dysménorrhées, des dyspareunies et des ménométrorragies. Une association avec l'endométriose est fréquemment retrouvée mais la prévalence est variable selon les études et leur méthodologie (20 à 50 % environ) [4, 5].

Aspects physiopathologiques (*fig. 1*)

L'infertilité liée à l'endométriose semble être multifactorielle. Il existerait, d'une part, une composante inflammatoire au niveau de la cavité pelvienne et, d'autre part, une composante "mécanique" dépendant de la localisation des lésions. L'impact délétère de la chirurgie sera également abordé.

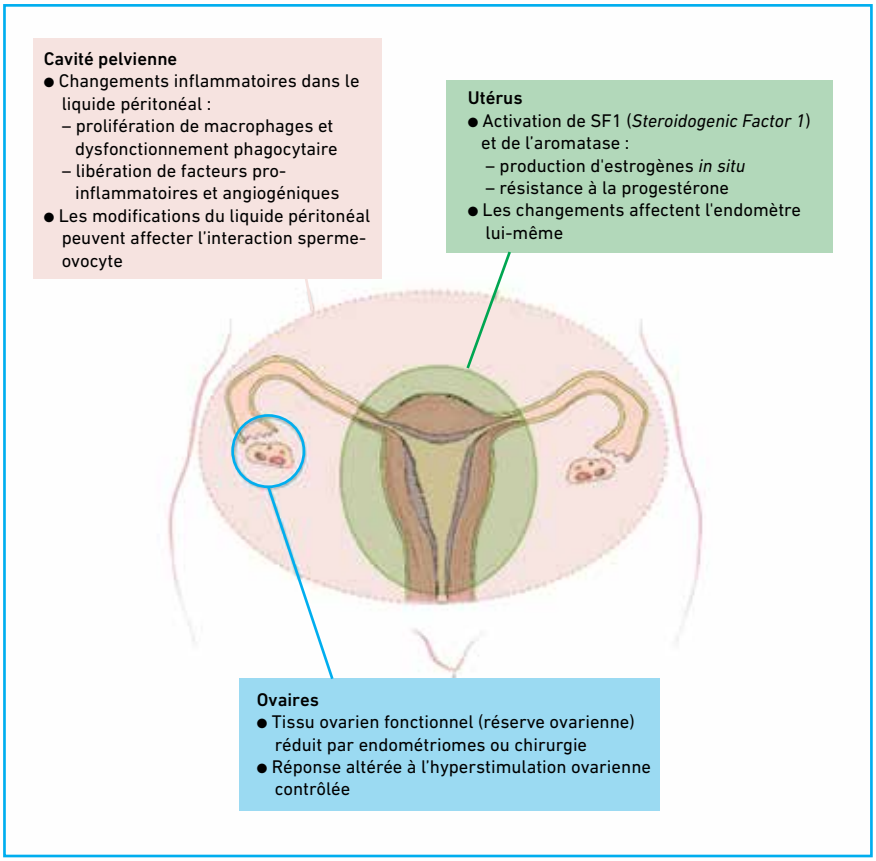

Fig. 1 : Conséquences physiopathologiques de l'endométriose sur la reproduction humaine. D'après [3].

1. Les atteintes inflammatoires

Des altérations du liquide péritonéal ont été décrites dans l'endométriose et pourraient perturber les différentes étapes de la fécondation. Des études suggèrent que la mobilité des spermatozoïdes pourrait être altérée par une action des macrophages, des interleukines 1 (IL1) et 6 (IL6), et *via* le *Tumor Necrosis Factor* (TNF)α qui entraînerait des lésions de l'ADN spermatique. La capacitation du sperme pourrait également être empêchée par le facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF), le TNFα et l'IL6. Des modifications du contact entre le spermatozoïde et la zone pellucide *via* le TNFα, l'IL1, le MIF et les cytokines RANTES (*Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted*) ont également été évoquées. Le stress oxydatif pourrait par ailleurs altérer la réaction acrosomique et la fusion des gamètes. Enfin, des cytokines et des prostaglandines du liquide péritonéal auraient une action toxique sur les ovocytes et les embryons.

Au niveau utérin, l'endométriose pourrait altérer la réceptivité endométriale par deux mécanismes : une production locale d'estradiol et une résistance à la progestérone. La production d'estradiol est secondaire à l'inflammation locale, par le biais d'une augmentation de l'activité aromatase (*via* CYP19A1) liée à l'activation du *Steroidogenic Factor* 1 (SF1). Cela pourrait engendrer une altération du péristaltisme du myomètre et contribuer à la résistance à la progestérone. Cette dernière aurait pour origine un changement d'isoforme du récepteur de la progestérone [3]. Notons que l'adénomyose, fréquemment associée à l'endométriose, pourrait également avoir un effet délétère sur l'implantation [2].

2. Les atteintes mécaniques

Au niveau ovarien, la présence d'endométriomes pourrait entraîner une détérioration du parenchyme ovarien sain et, par conséquent, une diminution du stock de follicules primordiaux. Une réaction inflammatoire locale secondaire à la présence d'endométriomes semble également possible. Le potentiel rôle de l'endométriose sur la qualité ovocytaire est quant à lui suggéré par des études fondamentales, mais il reste débattu et n'est à ce jour pas admis par tous [3].

Par ailleurs, la présence d'endométriose peut entraîner des modifications anatomiques, notamment tubaires en lien avec la formation d'adhérences pelviennes et de rétractions tissulaires dues aux lésions. Cela peut altérer de façon partielle ou complète la perméabilité

Endométriose

POINTS **FORTS**

- La chirurgie ne doit pas systématiquement être le traitement à proposer en première intention.
- Une chirurgie se justifie en cas de fortes douleurs ou d'hydrosalpinx.
- En cas d'AMP, la FIV/ICSI est la technique à privilégier.
- Une préservation de fertilité peut être proposée en cas d'endométriomes, et ce d'autant plus qu'ils sont bilatéraux, volumineux ou récidivants.
- Les priorités et les souhaits de la patiente doivent être pris en considération.

tubaire. Enfin, il est important de noter que les dyspareunies peuvent représenter en elles-mêmes une explication à l'infertilité, *via* la baisse des rapports sexuels qu'elles entraînent.

3. Le rôle de la chirurgie

Le recours à la chirurgie ovarienne contribue également à la diminution de la réserve ovarienne, ce d'autant plus qu'il s'agit de chirurgies itératives, bilatérales et que l'endométriome est volumineux [6].

Prise en charge

Le choix du type de prise en charge doit tenir compte de l'existence de douleurs, des facteurs d'infertilité associés et du type d'atteinte endométriosique.

1. Expectative

L'infertilité correspond à l'absence de conception après 1 an de rapports non protégés sans contraception chez un couple ayant un désir de grossesse. Chez les patientes présentant une endométriose, il semble licite de raccourcir ce délai d'expectative, ce d'autant plus que l'âge est avancé, la réserve ovarienne faible ou qu'il existe une forte symptomatologie douloureuse.

2. Les traitements médicaux

Tous les traitements hormonaux utilisés pour les symptômes douloureux de l'endométriose étant contraceptifs, ils n'ont pas de place en cas de désir de grossesse, et ce d'autant plus qu'à leur interruption, la fertilité des patientes n'est pas améliorée [7]. La prise en charge de l'infertilité doit donc passer par d'autres traitements spécifiques à cette problématique.

3. L'assistance médicale à la procréation (AMP)

Le recours aux inséminations intra-utérines (IIU) n'a pas fait la preuve de son intérêt, que ce soit avant ou après une prise en charge chirurgicale. En cas d'atteinte minime à légère confirmée par cœlioscopie, des IIU avec stimulation ovarienne peuvent être proposées, mais leur bénéfice reste discutable.

Dans les autres cas, une fécondation *in vitro* (FIV) avec ou sans injection intracytoplasmique de sperme (ICSI) est justifiée. Il n'y a pas de différence en termes de grossesses cumulées entre FIV et ICSI. L'utilisation d'un prétraitement par des molécules bloquant l'ovulation et donc la croissance endométriale, comme la pilule estroprogestative ou les agonistes de la GnrH (*gonadotropin-releasing hormone*), permet d'améliorer les taux de grossesses en corrigeant les anomalies endométriales précédemment décrites [2].

Concernant le protocole de stimulation, il n'a pas été montré de différences entre les protocoles agonistes et antagonistes. La stimulation ne semble pas aggraver la symptomatologie douloureuse des patientes ni modifier l'évolution de la maladie [8]. Des résultats préliminaires suggèrent que la congélation embryonnaire avec transfert différé pourrait améliorer les chances de grossesse [9], probablement par une meilleure réceptivité de l'endomètre eutopique en dehors de la stimulation ovarienne.

4. La place de la chirurgie

La chirurgie pourrait améliorer la fertilité en diminuant l'inflammation. L'*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) recommande la prise en charge chirurgicale des endométrioses légères à modérées afin d'augmenter les chances de conception spontanée. En revanche, il n'y a pas suffisamment d'argument pour proposer une chirurgie de façon systématique en cas d'endométriose profonde, notamment au regard du risque de ce type de chirurgie.

Concernant les endométriomes, l'ESHRE recommande une prise en charge chirurgicale uniquement si ceux-ci peuvent gêner la ponction d'ovocytes [7]. Le drainage n'est pas non plus recommandé, mais il peut être discuté en cas d'endométriome gênant la ponction [8]. Il est conseillé d'opérer les hydrosalpinx (salpingectomie ou déconnexion tubaire) afin d'améliorer les résultats de la FIV/ICSI [3].

La chirurgie peut également s'envisager en cas de douleurs importantes (rendant difficiles les rapports) ou en cas de doute sur la nature endométriosique d'un kyste [3]. Depuis 2010, il existe un score prédictif de la probabilité de grossesse spontanée chez les patientes opérées d'endométriose. Il s'agit de l'*Endometriosis Fertility Index* (EFI). Ce score a été

validé par plusieurs équipes et permet de mieux guider la prise en charge post-opératoire de ces patientes [10].

5. Les résultats

Dans la population générale de patientes endométriosiques, le nombre d'ovocytes recueillis semble être plus faible, mais les résultats de la FIV/ICSI en termes de chances de grossesse et de naissance ne semblent pas être affectés, par rapport aux autres étiologies d'infertilité [8]. Chez les patientes présentant un antécédent de chirurgie d'endométriome, la réponse ovarienne à la stimulation est plus faible que celle de patientes sans endométriose avec une réserve ovarienne comparable [11]. En revanche, la présence *per se* d'endométriomes de moins de 6 cm n'aurait pas d'impact sur la qualité embryonnaire ni sur les taux de grossesses et naissances [8].

Quelle place pour la préservation de fertilité ?

Il n'y a, pour l'instant, pas suffisamment de données publiées pour permettre l'élaboration de recommandations pour la préservation de la fertilité dans le cadre de l'endométriose. La stimulation ovarienne avec vitrification ovocytaire est la technique qui doit être privilégiée. La chirurgie, si elle est nécessaire, doit épargner autant que possible les ovaires, et les traitements médicamenteux anti-gonadotropes visant à éviter la récidive de l'endométriose doivent systématiquement être envisagés.

Une préservation de la fertilité peut être proposée en cas d'endométriomes, et ce d'autant plus qu'ils sont bilatéraux, volumineux ou récidivants après chirurgie. En l'absence d'endométriome, la présence d'endométriose profonde peut également amener à considérer la possibilité d'une préservation de la fertilité. En effet, le recours à la FIV, fréquent pour ces patientes étant donné les risques et les complications de la chirurgie, peut justifier qu'une vitrification ovocytaire soit proposée précocement au moment du diagnostic. Selon la réponse ovarienne à la stimulation de la patiente, 1 à 3 cycles de stimulation pourront être proposés afin de réaliser un cumul ovocytaire [12].

Conclusion

L'infertilité liée à l'endométriose implique des mécanismes multifactoriels. En cas d'infertilité, la recherche d'endométriose doit toujours être faite s'il existe une symptomatologie évocatrice ou en cas d'infertilité idiopathique. Le diagnostic d'endométriose a un impact sur la prise en charge de la patiente.

Le choix de la stratégie thérapeutique doit s'intégrer dans une prise en charge globale. La chirurgie ne s'envisage qu'après évaluation de la balance bénéfice/risque. Celle-ci doit toujours épargner au maximum les ovaires. Le diagnostic d'endométriose soulève la nécessité de discuter des techniques de préservation de la fertilité, et ce d'autant plus qu'il existe des endométriomes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E *et al.* Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2014;10:261-275.
2. Borghese B, Santulli P, Marcellin L *et al.* Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:156-167.
3. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*, 2010;376:730-738.
4. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A *et al.* Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014;181:289-293.
5. Chapron C, Tosti C, Marcellin A *et al.* Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod*, 2017;32:1393-1401.
6. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G *et al.* Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod*, 2011;26:3000-3007.
7. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2014;29:400-412.
8. P. Santulli, Collinet P, Fritel X *et al.* Management of assisted reproductive technology (ART) in case of endometriosis related infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:373-375.
9. Bourdon M, Santulli P, Maignien C *et al.* The deferred embryo transfer strategy improves cumulative pregnancy rates in endometriosis-related infertility: A retrospective matched cohort study. *PLoS One*, 2018;13:e0194800.
10. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*, 2010;94:1609-1615.
11. Bourdon M, Raad J, Dahan Y *et al.* Endometriosis and ART: A prior history of surgery for OMA is associated with a poor ovarian response to hyperstimulation. *PLoS One*, 2018;13:e0202399.
12. Decanter C, d'Argent EM, Boujenah J *et al.* Endometriosis and fertility preservation: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2018;46:368-372.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.